FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N° 20

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

André KERNEUR

Né le 5 Septembre 1920, à Keryado-Lorient (Morbihan).

Présentée et soutenue publiquement le 14 *Janvier* 1948.

Essai sur les

Rapports entre les Glandes endocrines et le Métabolisme hydro-chloruré

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **KERNEUR.**

Prénom : **André.**

Date de soutenance : 14 Janvier 1948.

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

KERNEUR (André). — Essai sur les rapports entre les glandes endocrines et le métabolisme hydro-chloruré. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 40 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

KERNEUR (André). — Essai sur les rapports entre les glandes endocrines et le métabolisme hydro-chloruré. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 40 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

KERNEUR (André). — Essai sur les rapports entre les glandes endocrines et le métabolisme hydro-chloruré. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 40 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

KERNEUR (André). — Essai sur les rapports entre les glandes endocrines et le métabolisme hydro-chloruré. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 40 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

André KERNEUR

Né le 5 Septembre 1920, à Keryado-Lorient (Morbihan).

Présentée et soutenue publiquement le 14 *Janvier* 1948.

Essai sur les

Rapports entre les Glandes endocrines et le Métabolisme hydro-chloruré

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHÈQUE
LAENNEC

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. VELTER.
Clinique ophtalmologique	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A YANN ET MARIANNICK, MES ENFANTS

A MES PROCHES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BENARD

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

Au Professeur MARQUIS

Directeur de l'Ecole de Médecine de Rennes

A MES ANCIENS MAITRES

DE L'ECOLE DE MEDECINE DE RENNES

INTRODUCTION

Depuis les recherches classiques de Fernand WIDAL, les rapports entre le métabolisme de l'eau, du chlorure de sodium et le fonctionnement rénal, ont fait l'objet de recherches innombrables, dont la portée est à la fois théorique et pratique. En effet, à l'intérêt purement doctrinal qu'il y a à connaître, les perturbations du métabolisme de l'eau et des électrolytes, se joint la sanction thérapeutique immédiate qui en découle dans certains cas d'œdème ou de déshydratation.

Les vingt-cinq dernières années ont apporté, à cet égard, des notions aussi nouvelles qu'importantes, à savoir l'existence de rapports entre le métabolisme de l'eau et des chlorures d'une part, le fonctionnement des glandes endocrines d'autre part.

Les anciens auteurs avaient par trop tendance à rapporter tout trouble du métabolisme de l'eau et, partant, des chlorures, à un dérèglement de la fonction rénale. On sait aujourd'hui que le rein n'est que l'organe d'excrétion, dont l'intégrité anatomique et fonctionnelle ne suffit pas pour assurer une élimination normale, si des troubles nerveux ou hormonaux s'y opposent.

L'existence d'une régulation nerveuse a été établie de façon indiscutable par Claude BERNARD (1855). En effet, cet auteur détermine par piqûre du plancher du IV^{e} ventricule, entre les noyaux de l'acoustique et du

pneumogastrique, une polyurie. Les expériences de Claude BERNARD ont été refaites à plusieurs reprises, par des auteurs divers BRÜGSCH, DRESSEL, LEWY) ; en outre, l'étude a été complétée par celle des bilans hydriques et chlorés. On a pu montrer ainsi, que la piqûre du *Funiculus teres* détermine une polyurie, avec forte augmentation de la concentration des urines en chlore, mais sans modifications de la chlorémie (JUNGMANN et MEYER). On sait, d'autre part, que la section du splanchnique détermine une polyurie, son excitation une oligurie.

A la suite de ASCHNER, on a voulu distinguer, parmi les centres nerveux, certains qui seraient responsables du métabolisme de l'eau et d'autres qui commanderaient celui du chlorure de sodium. On a même voulu distinguer deux formes de diabète insipide d'origine nerveuse, l'une avec polyurie et hyperchlorémie, liée à des lésions diencéphaliques, l'autre avec hypochlorémie, liée à une perturbation d'un centre situé dans le plancher du IV^e^ ventricule.

A côté de cette régulation nerveuse, dont nous avons voulu signaler l'existence, sans y insister, la régulation hormonale est beaucoup plus importante; son rôle est tel que le tableau clinique de certaines affections peut en être dominé; qu'il nous suffise de citer ici le cas du diabète insipide et celui de la maladie d'ADDISON.

On comprend donc que les travaux consacrés au retentissement des troubles endocriniens sur le métabolisme de l'eau puissent être très nombreux et, nous n'avons pas la prétention de les décrire tous. Obligé de nous limiter, nous passerons en revue, dans le présent travail, les acquisitions principales, en classant les résultats suivant la glande intéressée.

I. — ROLE DE L'HYPOPHYSE

A. — Les troubles du métabolisme de l'eau et du chlorure de sodium au cours du diabète insipide

Il est surabondamment démontré, à l'heure actuelle, que toute lésion de la partie postérieure de l'hypophyse, de la région thalamo-hypophysaire, ainsi que certaines lésions du plancher du IV[e] ventricule, peuvent entraîner un diabète insipide. Avec Fischer, Ingram et Ranson, on admet que ce syndrome est dû à l'interruption des fibres qui relient les noyaux supra-optiques et le lobe nerveux de l'hypophyse. Les lésions encéphaliques ont d'ailleurs des effets plus nets et plus durables que celles de l'hypophyse. On sait, d'autre part, que la polyurie diencéphalo-hypophysaire peut être diminuée par l'ablation du lobe antérieur de l'hypophyse. Ces faits ont conduit à admettre la sécrétion, par la post-hypophyse, d'une hormone antidiurétique qui serait antagoniste d'une hormone diurétique sécrétée par l'ante-hypophyse.

Rappelons succinctement, que le diabète insipide se caractérise par les symptômes suivants :

— polyurie souvent considérable, avec sensation de soif intense;

— densité urinaire basse, avec faible concentration en chlorure de sodium;

— action immédiate et importante des extraits de lobe postérieur;

— disparition de la polyurie par injection de diurétiques mercuriels (SCHUR, DECOURT) ;

— retard de l'élimination du chlorure de sodium ingéré avec les aliments.

La réalité des perturbations du métabolisme de l'eau et des chlorures n'est pas discutable et tous les auteurs l'admettent. Cependant, l'importance respective des perturbations du métabolisme aqueux et du transit chloré, ainsi que leur chronologie, ont donné lieu à trois interprétations différentes.

a) Certains auteurs, tels que LICHTWITZ, FANCONI, DEBRÉ, Julien MARIE, admettent que la polyurie est un moyen employé par l'organisme pour lutter contre l'hyperchlorémie. D'après cette conception, le trouble primitif serait l'impossibilité d'éliminer le chlore; le rein, incapable de concentrer, doit faire appel à la polyurie pour débarrasser l'organisme de son excès de sel. La polyurie et la soif ne seraient ainsi que des effets secondaires du trouble primitif du métabolisme salé.

Cette théorie du dysfonctionnement rénal a pour elle des arguments sérieux. En effet, il suffit d'augmenter le pouvoir de concentration du rein pour que la polyurie et la soif disparaissent. C'est par ce mécanisme qu'agissent en particulier les diurétiques mercuriels. D'autre part, l'absorption d'une faible dose de sel ou la restriction liquidienne provoquent, chez ces malades, des malaises immédiats, représentés avant tout par des myalgies, des vertiges, de l'hyperthermie, accompagnés d'hyperchlorémie. Un dernier argument invoqué par les partisans de cette conception est l'existence de formes du diabète insipide où le trouble du métabolisme chloruré existe seul; il s'agit d'enfants qui ont souffert autrefois d'un diabète insipide manifeste et dont les reins ont perdu le pouvoir de faire de la

polyurie. FANCONI va jusqu'à invoquer cette étiologie pour expliquer certains cas d'hyperthermie d'origine inconnue et de myalgies chez les enfants.

b) D'autres auteurs considèrent que le trouble primaire des échanges aqueux est à la base du diabète insipide et que les troubles du métabolisme des chlorures n'en représentent que la conséquence; la cause de cette fuite rénale de l'eau serait une hydrophobie tissulaire.

Défendue autrefois par Marcel LABBÉ, cette conception a été reprise récemment par DECOURT, à propos d'observations cliniques minutieusement étudiées. Cet auteur critique les arguments de la théorie rénale et montre que l'insuffisance de l'élimination chlorée n'explique pas la polyurie.

En effet, le régime déchloruré fait diminuer la polyurie, mais ne la réduit pas complètement. Cependant, avec ce régime, le pouvoir de concentration du sang est suffisant pour éliminer, avec un seul litre d'urine, le chlorure de sodium ingéré. Cette persistance de la polyurie, malgré un régime déchloruré, fait donc penser que d'autres facteurs interviennent dans son déterminisme. KOURILSKY a montré, d'autre part, que le métabolisme chloré dans le diabète insipide n'est pas perturbé de façon notable lorsqu'on soumet le malade à l'épreuve de la restriction liquide.

D'autre part, l'étude des effets des extraits hypophysaires montre que la chute de la diurèse précède l'augmentation de la concentration rénale en chlorure de sodium. Cette réduction de la diurèse, sans amélioration concomitante de l'élimination chlorée, a pour effet une augmentation du poids et une ascension de la chlorémie. DECOURT peut dire ainsi que l'extrait post-hypophysaire, s'il réduit la soif et la polyurie, le fait par un mécanisme autre que l'abaissement de la chlorémie, puisque cette dernière augmente au con-

traire. L'hyperchlorémie ne peut donc pas être le trouble primitif qui détermine la soif et la polyurie. Aussi, DECOURT admet que l'hypophyse agit en assurant la fixation de l'eau au niveau des cellules et des tissus.

Un dernier argument en faveur de cette manière de voir est tiré de l'étude du régime déchloruré chez des sujets traités par des extraits post-hypophysaires. En effet, DECOURT a remarqué que, chez un de ses malades, la diurèse, réduite par les injections d'extrait hypophysaire, diminue encore lorsqu'on institue un régime déchloruré et augmente de nouveau quand on rechlorure le sujet. Ceci incite à penser que les deux interventions thérapeutiques agissent par des mécanismes distincts. Le régime déchloruré agirait en débarrassant l'organisme d'un excès de sel, l'extrait hypophysaire par une meilleure fixation d'eau.

Certains auteurs (GLATZEL, MEYER) invoquent en faveur d'une conception analogue des arguments très différents. Ils comparent les sujets atteints de diabète insipide et les potomanes; c'est ainsi qu'ils constatent, chez des sujets ayant absorbé, durant plusieurs semaines, des quantités d'eau allant jusqu'à dix litres, une soif intense et de grandes difficultés pour revenir à une consommation de liquide normale. Ces troubles seraient dus à une grosse déperdition de chlorure de sodium, qui entraînerait, à son tour, la perte du pouvoir de retenir l'eau. D'après GLATZEL, la perturbation hypophysaire, au cours du diabète insipide, interviendrait uniquement pour provoquer la soif qui déclenche le syndrome de polyurie.

c) Suivant une troisième conception, la soif serait l'élément essentiel, qui provoquerait l'absorption de boissons et la polyurie.

Cette opinion, défendue par KOURILSKY, repose sur les arguments suivants :

Dans un cas de diabète insipide par kyste arachnoïdien, la décompression chirurgicale amena la disparition instantanée de la soif, dont la suppression brutale précéda celle de la polyurie.

— Si on soumet le diabète insipide à une restriction de liquide, on diminue la polyurie et l'élimination rénale redevient normale dans un grand nombre de cas (seize sur dix-huit). Le régime déchloruré ne serait utile que dans la mesure où il diminue la soif et les diurétiques mercuriels auraient un effet favorable en débarrassant l'organisme d'une grande quantité de chlorure de sodium.

— Enfin, la concentration en électrolytes du plasma et des liquides interstitiels n'est pas modifiée au cours du diabète insipide.

Par la suite, KOURILSKY a admis que cette conception ne pouvait pas s'appliquer à tous les cas de diabète insipide; il en existe, en effet, où la restriction liquide est très mal tolérée; dans ces cas, il y a intérêt à pratiquer cette épreuve en régime déchloruré. KOURILSKY propose en conséquence un démembrement du diabète insipide, qui comporterait deux formes, l'une polyurique, assez rare et très sensible à la restriction de boisson, l'autre polydipsique, plus fréquente, favorablement influencée par la restriction de boisson, qui ne détermine, en outre, aucun trouble du métabolisme des chlorures. A côté de ces formes, KOURILSKY place les potomanies spontanées ou volontaires.

Dans un travail récent, MACH fait remarquer que toutes les conceptions aboutissent, au point de vue de la répartition de l'eau dans l'organisme, à des conclusions identiques : la quantité d'eau contenue dans les cellules est diminuée au profit du liquide extracellulaire (sang et liquides interstitiels). En effet, la rétention des chlorures ne peut se faire que dans les liquides extra-cellulaires, puisque les parois des cellu-

les leur sont imperméables; or, il en résulte immédiatement un mouvement d'eau des cellules vers les liquides extra-cellulaires, d'où un nouvel état d'équilibre Cette manière de voir explique plusieurs particularités cliniques.

En effet, le régime déchloruré doit avoir un effet favorable, puisqu'il diminue la quantité de chlorure de sodium contenue dans le liquide extra-cellulaire et diminue ainsi sa pression osmotique, si bien que les cellules récupèrent leur eau.

D'autre part, les effets nocifs du régime hypersalé s'expliquent par le mécanisme inverse, puisque l'augmentation des chlorures ne fait qu'accentuer le mouvement d'eau des cellules vers les liquides extra-cellulaires.

Enfin, les effets favorables des diurétiques mercuriels tendraient à une diminution de la pression osmotique du liquide extra-cellulaire.

L'opinion de MACH marque ainsi un retour vers l'ancienne conception de l'hydrophobie tissulaire. Elle explique certaines particularités cliniques, mais n'apporte pas de solution au problème de la pathogénie du diabète insipide.

B. — L'OLIGURIE D'ORIGINE DIENCÉPHALO-HYPOPHYSAIRE

L'oligurie primaire pathologique, découverte par ZONDEK, est considérée par cet auteur comme étant l'affection opposée au diabète insipide.

La baisse de l'excrétion aqueuse peut se manifester de diverses manières. Dans les cas désignés par ZONDEK sous le nom d' « obésité d'eau et de sel », il s'agit d'une adiposité tronculaire douloureuse, avec troubles menstruels, instabilité thermique, oligurie et tendance à la rétention des chlorures. Des cas analogues ont été

décrits par PARHON sous le nom de « syndrome hyperdropexique, » par ROWNTREE et BRUNSTING sous l'appellation d'œdèmes « angioneurotiques ». KOURILSKY qui a rapporté d'importantes contributions à l'étude de cette affection, a pu montrer que, chez ces malades, la fonction rénale, étudiée par la constante d'Ambard et par l'épreuve de phénol-sulfone-phtaléine est à peine altérée, alors que l'élimination de l'eau est très déficitaire. D'autre part, l'étude de l'élimination du chlorure de sodium démontre que la rétention chlorurée est très importante; en effet, l'élimination hydrique est surtout freinée au cours de l'administration d'un régime salé, alors qu'elle s'améliore notablement lorsqu'on met le malade à un régime déchloruré. On rencontre le syndrome presque uniquement chez la femme; le poids de ces sujets présente de grandes oscillations et leur psychisme est particulièrement instable. Dans certains cas il existe une lésion organique thalamo-hypophysaire, mais dans d'autres cas l'examen ne révèle aucune anomalie intracranienne.

Au point de vue thérapeutique, ces données biologiques imposent l'usage des diurétiques mercuriels et la restriction massive du sel.

Du point de vue doctrinal, on ne peut pas s'associer à l'opinion de ZONDEK, qui considérait ce syndrome comme représentant l'opposé du diabète insipide; en effet, l'élimination chlorée est déficiente dans les deux cas. Comme le fait remarquer MACH, l'affection qui, au point de vue du métabolisme hydrochloruré, s'oppose au diabète insipide est la maladie d'Addison.

II. — ROLE DE LA CORTICO-SURRENALE

A. — Les troubles du métabolisme de l'eau et des chlorures au cours de la maladie d'Addison

Les effets bienfaisants de la rechloruration dans l'insuffisance surrénale, sont connus depuis plusieurs dizaines d'années. Dès 1925, Rogoff et Stewart constatent que les injections de chlorure de sodium à des chiens surrénalectomisés allongent le délai de survie. Marine et Baumann (1927) confirment ces données, Baumann et Kurland y ajoutent la notion d'une diminution du chlorure de sodium dans le sang de l'animal surrénalectomisé.

Avec Achard et Rivoire (1932), Loeb (1933), ces notions passent dans le domaine de la clinique humaine.

Par ailleurs, les expérimentateurs mettent en évidence l'exagération de l'excrétion urinaire de chlorure de sodium.

Après l'isolement et la synthèse de la désoxycorticostérone, les chercheurs purent mettre en évidence l'action remarquable de ce produit sur le métabolisme de l'eau et des sels.

On sait, à l'heure actuelle que l'un des troubles humoraux de l'insuffisance surrénale est la déperdition exagérée d'ions Na et Cl par voie rénale. Cette perte d'électrolytes a pour conséquence un abaissement de

la concentration osmotique des liquides extra-cellulaires de l'organisme, d'où deshydratation.

L'élimination exagérée de chlorure de sodium est démontrée par l'étude des bilans chez l'animal surrénalectomisé ou chez l'Homme atteint de maladie d'Addison. Elle est indépendante de la diurèse et existe aussi bien durant les phases de polyurie qu'en pleine oligurie.

L'origine de cette déperdition n'a pas encore été élucidée. On ne sait pas s'il s'agit d'un trouble du fonctionnement rénal ou d'une perturbation de la perméabilité cellulaire. En effet, on n'a pas pu mettre en évidence de lésions histologiques du rein au cours de l'insuffisance surrénale, qui permettent d'expliquer pareille modification du fonctionnement rénal.

Quoi qu'il en soit, il suffit d'administrer de l'acétate de désoxycorticostérone pour voir se rétablir une élimination rénale parfaitement normale et l'administration de sel a les mêmes effets.

En clinique, le fait dominant est l'incapacité de l'addisonien d'adapter son élimination chlorurée aux entrées; en effet, ces sujets éliminent d'autant plus de chlorure de sodium qu'ils en reçoivent moins. Chez l'animal, ce défaut d'adaptation existe dans le sens opposé; ANDERSON et ses collaborateurs ont montré que des rats surrénalectomisés sont incapables d'éliminer un excès de chlorure de sodium.

Au niveau du sang, cette déperdition se traduit par une hypochlorémie avec hyponatrémie, mais ce trouble peut être masqué par la déshydratation concomitante. Dans beaucoup de cas la concentration reste sensiblement la même que chez le sujet normal. DECOURT, DE GENNES insistent sur le fait que l'hypochlorémie est loin de représenter un signe humoral constant de la maladie d'Addison. HARROP a proposé de diminuer, à titre d'épreuve, l'apport salé du régime alimentaire, ce

qui doit entraîner une aggravation immédiate des symptômes; il va de soi que cette manière de procéder n'est pas exempte de dangers.

Le déséquilibre hydrique au cours de la maladie d'Addison est lié à la déperdition chlorée. La perte en chlorure de sodium est suivie d'un abaissement de la pression osmotique, qui détermine un mouvement de l'eau vers les cellules. La quantité de liquide intra-cellulaire augmente au profit du liquide extra-cellulaire et ce déséquilibre hydrique retentit sur l'appareil cardio-vasculaire, ainsi que sur le système musculaire et sur le métabolisme des glucides.

Au niveau du sang on trouve des signes d'hémoconcentration.

Tous ces troubles disparaissent lorsqu'on traite le malade par de l'acétate de désoxycorticostérone. L'augmentation du liquide extra-cellulaire que détermine l'administration de cette substance a pu être mesurée non seulement chez l'homme addisonien, mais également chez le sujet normal (MACH et ODIER).

On ne sait pas si cette action de l'acétate de désoxycorticostérone est due uniquement à ses effets sur les électrolytes ou s'il s'agit d'une action sur la perméabilité des membranes cellulaires. La rapidité de ses effets incite certains auteurs à admettre cette dernière hypothèse, à l'appui de laquelle il n'existe cependant aucune preuve expérimentale.

Signalons en passant que l'urée sanguine augmente au cours de la maladie d'Addison et qu'il s'agit d'une azotémie extra-rénale qui disparaît sous l'effet de la rechloruration.

Certaines manifestations cliniques de la maladie d'Addison s'expliquent par cet état de déshydratation et de déchloruration; on retrouve des symptômes analogues dans d'autres carences chlorées. Mais on ne sait pas pour quelle raison les mécanismes de régulation

du bilan chloré ne jouent pas dans le cas de sujets atteints d'insuffisance surrénale.

B. — Les œdèmes d'origine cortico-surrénale

La pesée systématique des addisoniens traités par de l'acétate de désoxycorticostérone montre une augmentation de poids parfois très importante et d'une rapidité surprenante. On peut observer de semblables augmentations de poids même chez les sujets indemnes de toute altération des surrénales, chez lesquels la désoxycorticostérone est administrée à titre de tonique général et l'augmentation de poids vient souvent se compliquer d'œdèmes malléolaires, ce qui montre qu'il ne s'agit pas d'un phénomène dont il y a lieu de se féliciter (Cachera).

Lorsqu'on étudie les déplacements d'eau des liquides organiques, on constate des modifications d'amplitude considérable. L'augmentation du volume cardiaque, signalée par Lian et collaborateurs, pourrait être due à cette augmentation de la masse des liquides extra-cellulaires; il semble que l'élévation de la tension artérielle relève d'une autre cause, puisqu'elle se produit nettement plus tard (Cachera).

Ces données font comprendre que, dans certains cas, l'administration de désoxycorticostérone, faite par injection ou par implantation, puisse donner lieu à de véritables œdèmes, disparaissant sous l'action de la déchloruration.

Ferrebee et collaborateurs, Thorn et Firor ont signalé la possibilité d'œdèmes plus importants, cause d'accidents au cours du traitement de la maladie d'Addison par la désoxycorticostérone. Les manifestations cliniques restent discrètes dans la plupart des cas et tout se borne à des œdèmes malléolaires ou pré-tibiaux

et à une bouffissure légère du visage. Parfois, l'œdème est plus important. Sa généralisation est exceptionnelle.

On a voulu mettre les manifestations œdémateuses sur le compte de la rechloruration intensive, mais il n'en est rien, comme le démontrent des observations récentes de DE GENNES, où les œdèmes se sont produits en dehors de toute chloruration, par le seul emploi de la désoxycorticostérone.

Il est donc légitime de considérer ces œdèmes comme étant d'origine hormonale et leur apparition comporte une sanction immédiate, à savoir la déchloruration et la diminution des doses d'hormones mises en œuvre, pour éviter des accidents plus graves, tels que la défaillance brutale du myocarde, l'œdème aigu du poumon, dont CACHERA signale la possibilité.

III. — ROLE DES HORMONES SEXUELLES

L'intervention des hormones sexuelles dans le métabolisme de l'eau et des chlorures n'est évidemment pas aussi manifeste que celle de la désoxycorticostérone; elle existe cependant et CACHERA attire récemment l'attention sur des effets hydratants des hormones œstrogènes.

Plusieurs ordres de faits établissent la réalité de cette action hydratante.

Des recherches faites par les auteurs américains, en particulier par OKEY et STEWART, prouvent qu'un tiers des femmes normales présentent, au moment des règles, une augmentation de poids de 500 à 1500 grammes. THORN et collaborateurs estiment que, dans 50 % des cas, les femmes augmentent de poids de 1 kg. environ dans les dix jours qui précèdent les règles.

L'évaluation des liquides extra-cellulaires, faites par CACHERA et SCHERER, montre toute l'importance des déplacements d'eau au cours du cycle menstruel. Au moment des règles, le volume plasmatique diminue nettement, pour augmenter par la suite. Les variations des liquides interstitiels sont également considérables.

Dans une publication toute récente, CACHERA insiste cependant sur le fait que ces déplacements de liquide ne semblent pas être constants.

Il existe d'autre part toute une série de modifications au cours de la menstruation, qui peuvent trouver leur explication par un dérèglement de l'équilibre des liquides organiques.

Les migraines, la sensation de « gonflement » qu'accusent certaines femmes à l'appròche du flux cataménial pourraient être dues à des mouvements d'eau; il va de soi que le gonflement des seins doit être mis à part et considéré comme une manifestation d'hyperfolliculinie.

L'œdème menstruel proprement dit apparaît vers le milieu du cycle et augmente jusqu'au début des règles. Mou, gardant le godet, il se localise dans la plupart des cas aux membres inférieurs, mais la face peut être envahie et il existe même des cas d'œdèmes généralisés. L'évolution de ces manifestations est caractéristique. Apparu vers le milieu du cycle, l'œdème régresse rapidement avec les règles et disparaît dans les jours qui suivent la menstruation.

De nombreuses observations en ont été publiées depuis les premiers travaux de THOMAS.

D'autres accidents cataméniaux pourraient être dus, au moins en partie, à des modifications de l'équilibre hydrique. CACHERA invoque pareilles perturbations à propos de certaines hémoptysies cataméniales et des cas d'œdème du poumon cataménial, dont une observation significative a été publiée par EDEIKEN et GRIFFITH. Ces auteurs ont pu remarquer, chez une malade de vingt ans, atteinte de sténose mitrale, une périodicité nette des crises d'œdème aigu, périodicité calquée sur le cycle menstruel. D'autre part, l'action des diurétiques mercuriels était des plus favorables et la mesure du volume plasmatique vint confirmer l'hypothèse.

Il n'en reste pas moins vrai que la pathogénie de l'œdème menstruel est encore loin d'être élucidée.

L'administration d'hormones sexuelles montre également que certaines d'entre elles sont douées d'une action hydratante nette.

Chez l'animal, KROHN et ZUCKERMANN, THORN et collaborateurs montrent que l'injection d'œstradiol détermine une rétention d'eau, de chlore et de sodium.

On constate des faits du même ordre en thérapeutique humaine. Le poids des sujets traités par les hormones œstrogènes augmente et les mesures de la masse du liquide intercellulaire mettent en évidence une augmentation constante, portant à la fois sur le plasma et sur les liquides interstitiels. Il faut noter cependant que le poids corporel augmente plus que les liquides extra-cellulaires; il pourrait s'agit, d'après CACHERA, soit d'une augmentation parallèle des liquides intracellulaires, soit d'un engraissement vrai.

D'après THORN et collaborateurs, ces propriétés hydratantes seraient communes à toutes les hormones sexuelles. Elles ne sont cependant pas également active et les auteurs américains les classent de la manière suivante :

Œstradiol.	700
Progestérone	400
Œstrone	300
Pregnandiol	140
Testostérone	80

IV. — ROLE DE LA THYROIDE

L'intervention de la sécrétion thyroïdienne dans le métabolisme de l'eau et des électrolytes n'est connue que depuis peu de temps. Des recherches récentes de DECOURT et de CACHERA ont apporté des notions intéressantes, qu'il nous faut passer en revue dans ce chapitre.

L'hyperthyroïdie expérimentale aussi bien que la maladie de Basedow déterminent une augmentation de la chlorémie. Le régime déchloruré est sans effet sur cette hyperchlorémie tant plasmatique que globulaire. Cette hyperchlorémie disparaît par contre sous l'effet d'un traitement par l'iode.

Dans le myxœdème, la chlorémie est à peine abaissée, mais la sensibilité au régime déchloruré est beaucoup plus grande que chez le sujet normal. Le traitement par des extraits thyroïdiens rétablit le comportement normal.

CACHERA et son élève CHARTRAIN insistent longuement sur les anasarques des myxœdémateux. Il existe en effet des cas où l'anasarque existe chez des sujets indemnes de toute atteinte rénale et réagit de manière très favorable au traitement thyroïdien.

Le problème de ces anasarques au cours du myxœdème sans atteinte rénale n'est d'ailleurs pas simple et des facteurs divers pourraient intervenir.

En effet, CACHERA fait remarquer que la plupart des auteurs qui ont publié des observations d'anasarque au cours du myxœdème insistent sur la forte teneur en albumines des liquides épanchés. Or, dans son cas personnel, CACHERA trouve au contraire une teneur en protides très faible. Aussi, d'autres facteurs doivent être envisagés. Une défaillance cardiaque n'est pas à retenir dans le cas auquel nous faisons allusion. La fonction rénale a été explorée avec minutie et toutes les épreuves se sont montrées normales. L'hypothèse d'une insuffisance hépatique à forme œdémateuse n'est pas non plus retenue par CACHERA, qui émet l'hypothèse d'un accroissement de la capacité des tissus à retenir l'eau. Cette manière de voir est en accord avec les faits rapportés par DECOURT et ses collaborateurs.

Le mécanisme de cette rétention d'eau est évidemment à trouver et l'intervention hypophysaire ou diencéphalique, envisagée par CACHERA, ne saurait être retenue qu'à titre d'hypothèse.

V. — ROLE DES AUTRES GLANDES ENDOCRINES

On ne possède que peu de données sur l'intervention des *parathyroïdes* dans le métabolisme de l'eau. On a signalé une polyurie importante au cours de l'hyperparathyroïdie et MOZER et PATRY ont observé une certaine rétention chlorurée chez ces malades.

Il existe des troubles importants du métabolisme hydrique au cours du coma diabétique, mais comme le fait remarquer MACH, ce ne sont là que des conséquences indirectes de la déficience des îlots de Langerhans. La déshydratation au cours du coma diabétique est, en effet, liée à la déperdition chlorurée sodique qu'entraîne l'acidose. De nombreux documents cliniques démontrent que les diabétiques graves perdent, dans les jours qui précèdent le coma, des quantités importantes de chlorure de sodium par l'urine; le mécanisme de cette déchloruration n'est pas encore élucidé. D'autres facteurs que la déperdition urinaire interviennent également, notamment les nausées et les vomissements, qui restreignent l'apport salé. Quoi qu'il en soit, à la période de coma apparaissent des signes d'hypochlorémie et de déshydratation, en même temps que l'excrétion des chlorures baisse.

Ces faits ont une certaine portée pratique; la rechloruration peut être indiquée au cours du coma diabétique

et JOSLIN dit y avoir eu recours avec de très bons résultats.

Signalons, à ce propos, que les injections d'insuline peuvent, dans certains cas, déterminer des œdèmes (RAMBERT).

CONCLUSIONS

Les recherches récentes ont montré que les troubles du fonctionnement des glandes endocrines retentissent dans une mesure très large sur le métabolisme de l'eau et du chlorure de sodium. A côté du contrôle nerveux des déplacements liquidiens, classique depuis les expériences de Claude BERNARD, se place ainsi celle du contrôle humoral, plus récente, mais non moins solidement établie.

Toutes les glandes endocrines peuvent intervenir dans le métabolisme de l'eau et, partant, des chlorures. Pour certaines, les faits sont bien établis par la clinique et par l'expérimentation; pour d'autres, on ne possède que des données fragmentaires.

Le rôle de l'hypophyse et des formations diencéphalo-thalamiques est prouvé par l'existence de perturbations très importantes du métabolisme hydrique au cours du diabète insipide. Nous avons rappelé les discussions pathogéniques dont cette affection est encore l'objet. Toutes les opinions s'accordent d'ailleurs sur un point, à savoir la diminution de la quantité d'eau contenue dans les cellules au profit des liquides extra-cellulaires, c'est-à-dire du sang et des liquides interstitiels. En partant de cette notion, on arrive à expliquer la plupart des particularités cliniques.

Il existe d'autre part, des œdèmes d'origine hypophysaire que l'on a voulu opposer au diabète insipide et qui s'en rapprochent à certains égards; en effet, l'élimination des chlorures est déficiente aussi bien dans le diabète insipide que dans ces œdèmes hyperhydropexiques.

Les troubles du métabolisme hydrochloruré au cours de la maladie d'Addison s'opposent diamétralement à ceux que l'on observe au cours du diabète insipide. En effet, la déperdition exagérée d'ions chlore et sodium par le rein aboutit à une hypochlorémie avec déshydratation, que le traitement par la rechloruration ou par l'acétate de désoxycorticostérone fait disparaître très rapidement. On ignore la raison profonde de cette incapacité d'adaptation des sorties de chlore aux entrées; on ignore également si l'action des hormones cortico-surrénales est due à ses effets sur les électrolytes ou si elle se fait par des modifications de la perméabilité cellulaire.

Inversement, le traitement par l'acétate de désoxycorticostérone peut faire apparaître des œdèmes et cette possibilité impose la surveillance attentive de tout sujet en traitement, car dans certains cas les accidents peuvent aller jusqu'à l'œdème aigu du poumon.

Nous sommes moins bien renseignés sur l'intervention des hormones sexuelles dans le métabolisme des électrolytes et de l'eau. On sait toutefois que les hormones œstrogènes possèdent une action hydratante nette, ce qui peut expliquer certaines des perturbations survenant au cours du cycle cataménial.

L'intervention de la thyroïde dans le métabolisme de l'eau est incontestable, mais bien des points demeurent encore obscurs.

Comme nous l'avons rappelé enfin, l'insuffisance du pancréas endocrine peut donner lieu, au moment du coma diabétique, à un état de déperdition chlorée avec déshydratation, mais la fonction des îlots de Langerhans n'en est qu'indirectement responsable, puisque cette déshydratation dépend avant tout de l'acidose.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BENARD

Vu et Permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD, RAMON. — (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1905, 22, 280).

ANDERSON. — (*J. Clin. Endocrin.*, 1943, 3, 615).

BLUM. — (*Annales de Méd.*, 1929, 25, 23).

CACHERA. — (*Semaine Hôp. de Paris*, 1947, 23, 2469).

DECOURT et collaborateurs. — (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1936, 60, 1434).

DECOURT, GUILLAUMIN. — (*Presse Médicale*, 1941, 49, 650).

GARNIER. — (*Thèse*, Paris 1937).

DE GENNES. — Les maladies actuelles, Paris 1943.

HAMBURGER. — (*Thèse*, Paris 1938).

JOSLIN. — (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1942, 119, 1160).

KOURILSKY, HINGLAIS. — (*Presse Médicale*, 1943, 35, 510).

KOURILSKY. — (*Presse Médicale*, 1945, 53 665).

LABBÉ, BOULIN. — (*Annales de Méd.*, 1931, 29, 386).

MACH. — Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau, Paris 1947.

MARIE. — (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1944, 68, 68).

MOZER. — (*Presse Médicale*, 1929, 37, 156).

PETERS. — (*Physiological Reviews*, 1944, 24, 491).

RIVOIRE. — (*Presse Médicale*, 1935, 43, 1122).

ROCH. — (*Rev. Méd., Suisse romande*, 1935, 55, 701).

SWEENEY. — (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1934, 103, 234).

THOMAS. — (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1933, 101, 1126).

THORN, FRIDOR. — (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1940, 114, 2517).

THORN, HARROP. — (*Science*, 1937, 86, 40).

THORN, NELSON, THORN. — (*Endocrinology*, 1938, 22, 155).

VIGNES. — (*Presse Médicale*, 1943, 51, 570).

ZONDEK. — Maladies des glandes endocrines, Paris 1938.

R. FOULON, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux, PARIS (14e).